LES ANTIBIOTIQUES

Dr.HENNICHE

Novembre 2015

HISTORIQUE

- Le terme d'**antibiote** a été proposé par Vuillemin (1889):

"**principe actif d'un organisme vivant qui détruit la vie des autres pour protéger sa propre vie**".

Thèse de Médecine de E. Duchesne (1897):
"Concurrence vitale" entre Penicillium et bactéries.





.

- Erlich P. suggéra l'intérêt possible des colorants de teinturerie dès 1885.

- Le prontosil ou rubiazol® premier futur **sulfamide**, fut découvert par G. Domagk en 1935

- Découverte de la pénicilline G par A. Fleming en 1928: Transformation vitreuse de colonies de staphylocoques



- **Découverte des sulfamides en 1935**
- **Purification et usage en clinique de la pénicilline G en 1938-1942 (H. Florey, E. Chain)**
- **Le terme d'antibiotique a été proposé par R. Dubos (1940)**
- **En 1940, découverte de la streptomycine**
- **puis découverte des autres molécules**

DEFINITIONS D'UN ANTIBIOTIQUE

- **WAKSMAN** (1943) : " **toutes les substances chimiques produites par des micro-organismes capables d'inhiber le développement et de détruire les bactéries et d'autres micro-organismes**"

- **TURPIN ET VELU** (1957): " **Tout composé chimique, élaboré par un organisme vivant ou produit par synthèse, à coefficient chimiothérapeutique élevé dont l'activité thérapeutique se manifeste à très faible dose d'une manière spécifique, par l'inhibition de certains processus vitaux, à l'égard des virus, des microorganismes ou même de certaines êtres pluricellulaires**".

GENERALITES

- **Définition**: les antibiotiques sont des molécules à activité antibactérienne, elles sont soit d'origine synthétique (sulfamides, quinolones) ou biologique (βlactamines, aminosides, macrolides, polypeptides).
- Elles agissent spécifiquement sur une étape essentielle du métabolisme des bactéries

  (Synthèses protéiques, synthèse des acides nucléiques, réplication, transcription…).

CLASSIFICATION DES ANTIBIOTIQUES

Pourquoi ?



Structures très voisines

Mêmes spectres anti-bactériens

Mêmes mécanismes d'inactivation (ß-lactamase)

Pharmacocinétiques un peu différentes

- **Nombre de molécules élevé**, donc faciliter le choix thérapeutique.
- **A une parenté structurale s'associera** un mode d'action semblable ainsi qu'une modalité d'action et un spectre d'action, donc **classification en famille** au sein desquels peuvent exister des **groupes ou sous-groupes**. Néanmoins, il existe des antibiotiques "orphelins": acide fusidique, fosfomycine, triméthoprime.

- Les ATB peuvent être classés de plusieurs façons :
  - -classification selon le mode d'action (action sur la membrane plasmique, sur le noyau, sur la paroi ...).
  - -classification selon le spectre d'action : sur les cocci à Gram (+), cocci à Gram (-).
  - -classification selon l'origine de la molécule: naturelle, synthétique ou semi synthétique.
  - -classification selon la structure chimique; c'est la plus adaptée pour la quelle les ATB sont classés en **familles**.

- Il existe actuellement plus de 10 familles d'ATB utilisées en médecine Exemples : βlactamines, macrolides, aminosides, polypeptides.
- A l'intérieur d'une famille, les molécules peuvent être regroupées selon leur spectre d'activité Exemples : les Pénicillines A, M et G.
- Elles peuvent aussi être regroupées en fonction des modifications successives qui ont été apportées à leur structure chimique pour améliorer leur spectre d'activité ou leur pharmacologie, on parle alors de « **générations d'ATB** » Exemples : les céphalosporines, les quinolones.

CLASSIFICATION

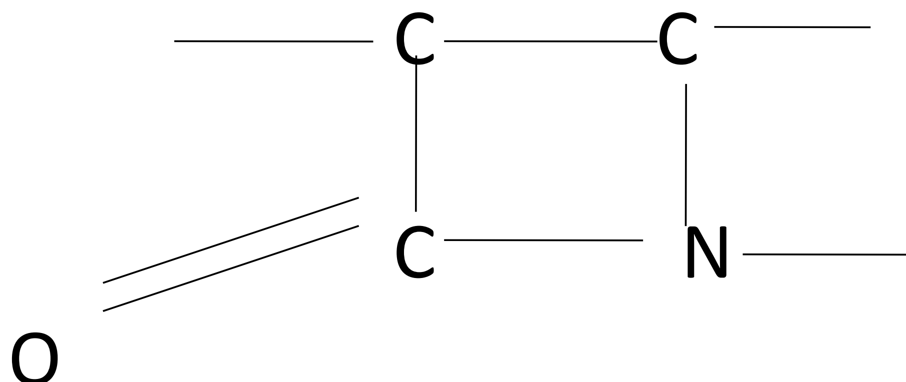


Selon la structure chimique

- **Notion de spectre d’action ou spectre d’activité**

Les βlactamines

- la famille la plus vaste et la plus complexe, elle se caractérise par une structure de base : noyau **βlactame.**



- **les pénames**
  - **-pénicillines:** **-Pénicillines G**
    - **-Pénicillines M**
    - **-Pénicillines A**
  - **-méthoxypénames: Témocilline**
  - **-oxapénames:** **Ac.clavulanique + amoxicilline**
    - **Ac.clavulanique + ticarcilline**
  - **-carbapénames** en phase de recherche

- **les céphèmes**
  - **-Les céphalosporines**
  - **-Les céphamycines**
  - **-Oxacéphèmes**
  - **-Carbacéphèmes :** en phase de recherche**.**

- **les pénèmes**
  - -**Oxapénèmes**
  - -**Sulfopénèmes**

  (Oxapénèmes et Sulfopénèmes :) en phase de recherche.

  -**<u>Carbapénèmes</u> : Imipénème**

- **βlactamines monocycliques ou monobactames: Aztréonam**

1- les pénicillines

3 groupes :

-**Pénicillines G**

-**Pénicillines M**

-**Pénicillines A**

Pénicillines G et dérivés

- **Leur spectre d'activité est étroit: Bacilles à Gram (+) (Corynebacterium diphterie), cocci à Gram(+) (Streptocoques, souches de Pneumocoque de sensibilité non diminuée aux βlactamines), cocci à Gram (-) (Meningocoque, souches de Gonocoque non productrices de pénicillinase), anaérobies à Gram(+) et Treponema pallidum.**

- **Péni G : Benzyl penicilline voie parentérale IM/ IV**
  Procaïne penicilline voie IM forme retard
  Benzathine penicilline : Extencilline* IM
  Péni V (voie orale) : Oracilline *, Ospen*

Pénicillines M

- **Pénicillines anti-staphylocoques, découvertes suite à l'apparition de souches de Staphylococcus aureus productrices de penicillinase (enzyme dégradant la pénicilline G).**
- **Première molécule Méthicilline(retiré du marché)**
- **Autres : Oxacilline Bristopen*, Cloxacilline, Cloxypen**
- **Actuellement, on assiste à une augmentation de souches de Staphylocoques résistantes aux pénicillines M (MRSA) ou (SARM)**

Pénicillines A

- **Les aminopénicillines : Ampicilline et dérivés (Bacampicilline, Pivampicilline), analogue (Amoxicilline)**

  ATB à spectre large : cocci à Gram(+) (Streptocoques, Entérocoque), certains BGN (*Escherichia coli*, Salmonella, Haemophilus influenzae), bacilles à Gram(+) (*Listeria monocytogenes*). Ils sont inactifs sur *Pseudomonas aeruginosa*.

- **L'activité de l'amoxicilline est la même que l'ampicilline, elles traversant facilement la barrière hématoméningée**

- **Les α carboxypénicillines : Ticarcilline, Carbénicilline actifs sur *Pseudomonas aeruginosa et Acinetobacter***
- **Les ureidopénicillines : Pipéracilline, Azlocilline actifs sur *Pseudomonas aeruginosa et Acinetobacter***
- **Les amidinopénicillines : Mécillinam actif sur les cocci à Gram (-), inactif sur les BGN**

❑ Les oxapénames ou clavams :

- **Amoxicilline + ac clavulanique:** entérobactéries, Haemophilus influenzae, CGP Staph aureus métiS et streptocoques
- **Ticarcilline + ac clavulanique:** entérobactéries, Haemophilus influenzae, CGP Staph aureus métiS et streptocoques

2- Les céphalosporines

- ATB à large spectre, classés en 4 générations :
- 1ère génération : Céfalotine, Céfalexine, Céfaloridine, Céfazoline, actifs sur Staphylocoque méticillino-sensible, Streptocoques sauf Entérocoque, Haemophilus influenzae et certaines entérobactéries.
- 2ème génération : Céfamandole, Céfuroxime leur spectre d'activité est identique à celui des molecules de 1ère génération, cependant elles peuvent être actives sur les entérobactéries résistantes aux céphalosporines de 1ère génération.

- **3ème génération : Céfotaxime, Ceftriaxone** actifs sur les cocci à Gram(+) (Streptocoques sauf Entérocoque, souches de Pneumocoque de sensibilité non diminuée aux βlactamines, Haemophilus influenzae et les entérobactéries non sécrétrices de βlactamases à spectre élargie.

  Ceftazidime, Cefsulodine, Cefoperazone actifs sur Pseudomonas aeruginosa et Acinetobacter

  Céfixime: voie orale

- **4ème génération : Céfépime, Cefpirone** actifs sur Pseudomonas aeruginosa, Acinetobacter et les entérobactéries.

3- Les Carbapénèmes

- **ATB à large spectre, ils sont remarquables par leur résistance à l'action de diverses βlactamases.**
- **ATB à usage hospitalier par voie parentérale**
- **Imipénème, Ertapénème**
- **Spectre: CGP sauf SARM et E. faecium , CGN, BGN dont entérobactéries, Pseu aeruginosa et Acinetobacter, BGP et anaérobies.**

4- Monobactames

- **Aztréonam: actifs sur les BGN y compris Pseudomonas aeruginosa**

Les aminosides

- Ce sont des hétérosides naturels formés par un ou plusieurs glycosides liés à un aminocyclitol.
- Sont souvent utilisés en association avec d'autres ATB β-lactamines
- Les produits :

Gentamycine, Amikacine, Tobramycine, Netilmycine, Kanamycine. Spectinomycine (Trobicine*) utilisé dans le traitement des infections génitales à Gonocoque

Streptomycine : utilisé dans le traitement de la tuberculose

Néomycine, Framycetine (Soframycine*) traitement local

Spectre d’action

- ATB bactéricides à large spectre agissant sur les BGN aerobies (les enterobacteries, Pseudomonas aeruginosa) et sur les bacilles à Gram(+) (Listeria monocytogenes).
- les Staphylocoques méticillino-sensibles, les cocci à Gram(-) (Neisseria meningitidis et Neisseria Gonorrhoea)
- Ils sont inactifs sur les Streptocoques, Pneumocoque, Enterocoque et les anaérobies.
- La Streptomycine est active sur les Mycobactéries.
- En Algérie, elle est réservée pour le traitement de la tuberculose.

Macrolides et apparentés
Macrolides-Lincosamides-Streptogramines

Ces trois groupes d'ATB (dits MLS) de structures chimiques différentes, sont apparentés par leur spectre d'activité, leur mécanisme d'action et les phénomènes de résistance.

1- Macrolides

- **Structure : ils sont constitués d'un grand cycle lactone ou olide au quel sont liés plusieurs sucres dont certains sont aminés.**
- **Les produits: Erythromycine – Oléandomycine – Spiramycine - Josamycine-Roxithromycine – Azithromycine – clarithromycine**

kétolide: télithromycine

- **les macrolides sont des ATB largement utilisés à cause de leur facilité d'emploi. Ils ont un spectre étroit, une excellente pénétration tissulaire et sont parfaitement actifs sur les bactéries intracellulaires**

Spectre d'action

- ✓ cocci à Gram(+) (Streptocoques, Staphylocoques méticillino-sensibles)
- ✓ cocci à Gram(-) (Neisseria, Moraxella catarrhalis),
- ✓ certains BGN(Bordetella pertusiss, Campylobacter et Helicobacter),
- ✓ bacilles à Gram(+) (Corynebacteries, Bacillus, Listeria),
- ✓ bacteries anaerobies (Propionibacterium acnes),
- ✓ germes intra-cellulaires (Mycoplasmes, Chlamydia, Borrelia).

2- Lincosamides

- **Ce groupe comprend la lincomycine et son dérivé hémisynthétique la clindamycine**
- **Ils possèdent une bonne activité sur :**

-les staphyloques

-les streptocoques du groupe A, B, non groupables et Pneumocoque, les entérocoques sont naturellement résistants

-les bacteries anaérobies(en particulier la clindamycine).

-Corynebacterium diphteriae, Nocardia, Bacillus anthracis.

3- Synergistines ou Streptogramines

- **ATB composés d'un mélange de deux composants marocycliques agissant en synergie: Streptogramines A et B.**
- **Deux produits sont commercialisés :**
  Pristinamycine Pyostacine*
  Virginamycine Staphylomycine*
- **Spectre d'action**
  - **Cocci à Gram(+) : surtout Staphylocoques (ce sont des anti-staphylocoques majeurs),**

Tétracyclines

- **ATB bactériostatiques pénétrant bien dans les cellules**

- **Spectre d'action : les tétracyclines étaient autrefois des ATB à «très large spectre », des résistances sont apparues dans toutes les espèces bactériennes ;**

  -BGN : Entérobactéries, Pseudomonas et Acinetobacter sont résistants.

  Haemophilus : apparition de souches résistantes.

  -Cocci à Gram(+) : Staphylocoques et Streptocoques sont souvent résistants

  - Cocci à Gram(-) : Neisseria gonorrhoeae

  -Cependant, ils restent actifs dans le traitement des infections à Chlamydia, Mycoplasmes, Brucella, Pasteurella, Rickettsies et Gardnerella vaginalis.

- **Les produits** : on distingue

-cyclines naturelles :

Chlorotetracycline Aureomycine*

Tétracycline Tetracycline*

-cyclines semi-synthétiques :

Oxytetracyclines Terramycine*
Doxycycline Vibramycine*
Minocycline Mynocine*

- Glycylcyclines: **tigécycline**

Les quinolones

- Agents antibactériens de synthèse, leur structure de base est un cycle pyrimidique accolé à un cycle aromatique variable.

- **-Les Quinolones de 1ere génération = quinolones classiques :**
  Acide nalidixxique Negram*
  Acide oxolinique Urotrate*
  Acide pipémidique Pipram*

Ces ATB ont un spectre limité aux BGN urinaires sauf Pseudomonas.

-Les Quinolones de 2ème génération = fluoroquinolones :Pefloxacine – Ofloxacine - Ciprofloxacine

Les fluoroquinolones ont un spectre élargi :

BGN y compris Pseudomonas

cocci à Gram(+) Streptocoques et Staphylocoques

- **Ofloxacine et Ciprofloxacine** ont une activité sur Mycobacterium tuberculosis.
- **Lévofloxacine: acive sur les streptocoques, pneumocoque et entérocoque**
- Les fluoroquinolones sélectionnent facilement des mutants résistants, il est recommandé de les utiliser en association avec d’autres ATB.

Les phénicolés

- ATB bactériostatiques à large spectre et à bonne diffusion hématoméningée, leur utilisation est limitée à cause de leur hématotoxicité .
- Il existe deux molécules : **Chloramphénicol et Thiamphénicol**.
- **Spectre d'action** est très large, englobant les bacilles à Gram (+) et (-), les cocci à Gram (+)

  et (-).
- **En Algérie, ces molécules sont réservées aux traitements des fièvres typhoïdes et paratyphoïdes et dans certains cas de méningites purulentes à Haemophilus et à Pneumocoque.**

Les rifamycines

- **Les produits : Rifamycine SV Rifocine***
  Rifamide et Rifampicine

- **Spectre d'activité** : la rifampicine et la rifamycine sont bactéricides, elles ont une excellente activité sur les bactéries à Gram (+) (Staphylocoques et Enterocoques), Brucella, mycobactéries
- **En Algérie, la Rifampicine est réservée au traitement de la tuberculose.**

Les glycopeptides

- ATB à structure complexe hétérocyclique associant une partie peptidique, une partie osidique et des chaines d'acides gras.
- **Les produits** : **Vancomycine** administration IV
  Teicoplanine administration IV/IM
- **Spectre d'action** : **spectre étroit : bactéries à Gram(+), elles surtout utilisées en milieu hospitalier notamment dans le traitement des infections sévères à cocci à Gram(+) (Staphylocoques méticillino-résistants, Entérocoques, pneumocoques résistants aux β-lactamines)**

Les polymyxines

- ATB de structure cyclique formés d'acides aminés, les produits : **colistine colymicine*, polymixines B**.
- **Spectre d'activité** : **ATB bactéricides actifs sur les bactéries à Gram(–) (Entérobactéries sauf *Proteus, Serratia* et *Providencia*), mais ils sont surtout utilisés localement à cause de leur toxicité et leur haut poids moléculaire**
- **Les bactéries à Gram (+) sont naturellement résistants**

Sulfamides et associations

Sulfamides :

- **Structure** : noyau paraaminobenzène sulfonamide avec un radical R.
- **Les produits : Sulfadiazine, Sulfamethoxazole, Sulfaguanidine, Salazosulfapyridine.**
- **Spectre d'action : est théoriquement large mais certains espèces présentent une résistance naturelle (Enterococcus feacalis, Lactobacilles, Pseudomonas aeruginosa).**

Association Sulfamethoxazole-Trimethoprime = cotrimoxazole Bactrim*

- **Spectre d'action**:

  -cocci à Gram (+) : Staphylocoques, action variable sur les Streptocoques et les Entérocoques (résistance naturelle et acquise)

  -BGN : Entérobactéries et Haemophilus : sensibilité variable (résistance acquise ++)

  -Pseudomonas aeruginosa : résistance naturelle.

Acide fusidique = Fucidine*

- ATB stéroidien.
- **Spectre d'activité** :

ATB anti Staphylocoque majeur, actif sur les Staphylocoques méticillino-sensibles et méticillino-résistants (il n'y a pas de résistance croisée avec les autres ATB anti Staphylocoques).

Les nitrofuranes

- ATB à large spectre : BGN (Entérobactéries, Pseudomonas résistant) et cocci à Gram(+) (Staphylocoques)
- **Les produits :**

Nitrofuroxazide Ercefuryl*, Furazolidone Furoxane* utilisés dans les infections digestives

Nitrofurantoîne Furadoîne utilisé dans les infections urinaires comme antiseptique dans les cystites

Oxazolidinones

Linézolide Zyvoxid*

ATB agissant sur les bactéries à Gram (+) en particulier les Staphylocoques.

Novobiocine

- ATB anti Staphylocoque
- Peu utilisé

Fosfomycine

ATB bactéricide actif sur les Staphylocoques et la plus part des Entérobactéries.

Les dérivés des nitro imidazolés

- **Métronidazole**
- **Ils agissent aussi bien sur les parasites que sur les bactéries : bactéries anaérobies, Helicobacter pylori**

MODE D'ACTION DES ANTIBIOTIQUES

Les antibiotiques agissent sur les bactéries par action sur :

- **La paroi bactérienne**
- **La membrane cytoplasmique**
- **La synthèse protéique**
- **La synthèse des acides nucléiques**
- **Et par inhibition compétitive**

ATB agissant sur la paroi

- **Les βlactamines:** → **PLP synthèse du PG**

- **Les glycopeptides**: → les bactéries à Gram (+)
  → transglycosylation

- **La fosfomycine**: → pyruvyl-transférase

ATB sur la membrane cytoplasmique

Les polymixines:

- perturbent les transferts transmembranaires de nutriments
- inhibent les phosphorylations oxydatives du métabolisme énergétique dont les enzymes se trouvent au niveau de la membrane cytoplasmique.

ATB inhibant la synthèse des protéines

- **Les aminosides** : s/ unité 30S des ribosomes
  la lecture des ARNm
- **Les tétracyclines** : s/ unité 30S du ribosome
  la phase d'élongation
- **Les macrolides**: s /unité50 S du ribosome
  la translocation et la transpeptidation
- **Le chloramphénicol** : s/ unité 50 S
  la fixation de l'aminoacyl-ARNt et la formation de la liaison peptidique.
- **L'acide fusidique** : la phase d'élongation
  le recyclage du facteur d'élongation G.

- **Les lincosamides** : s/unité50 S du ribosome, inhibition de la fixation de l'aminoacyl-ARNt au site accepteur ainsi que la formation de la liaison peptidique.
- **Les streptogramines** :
  - **StreptogramineA** et **StreptogramineB** chaque composé entraine séparément une bactériostase par blocage réversible des synthèses protéique
  - l'association des 02 composés A + B (**Pristinamycine**), produit une bactériocidie par blocage irréversible des synthèses protéiques
  - Le mécanisme d'action n'est en partie connu que pour le facteur A qui agit en inhibant la peptidyl transférase.
- **Linézolide** : semble inhiber la synthèse protéique avant la formation du complexe d'initiation.

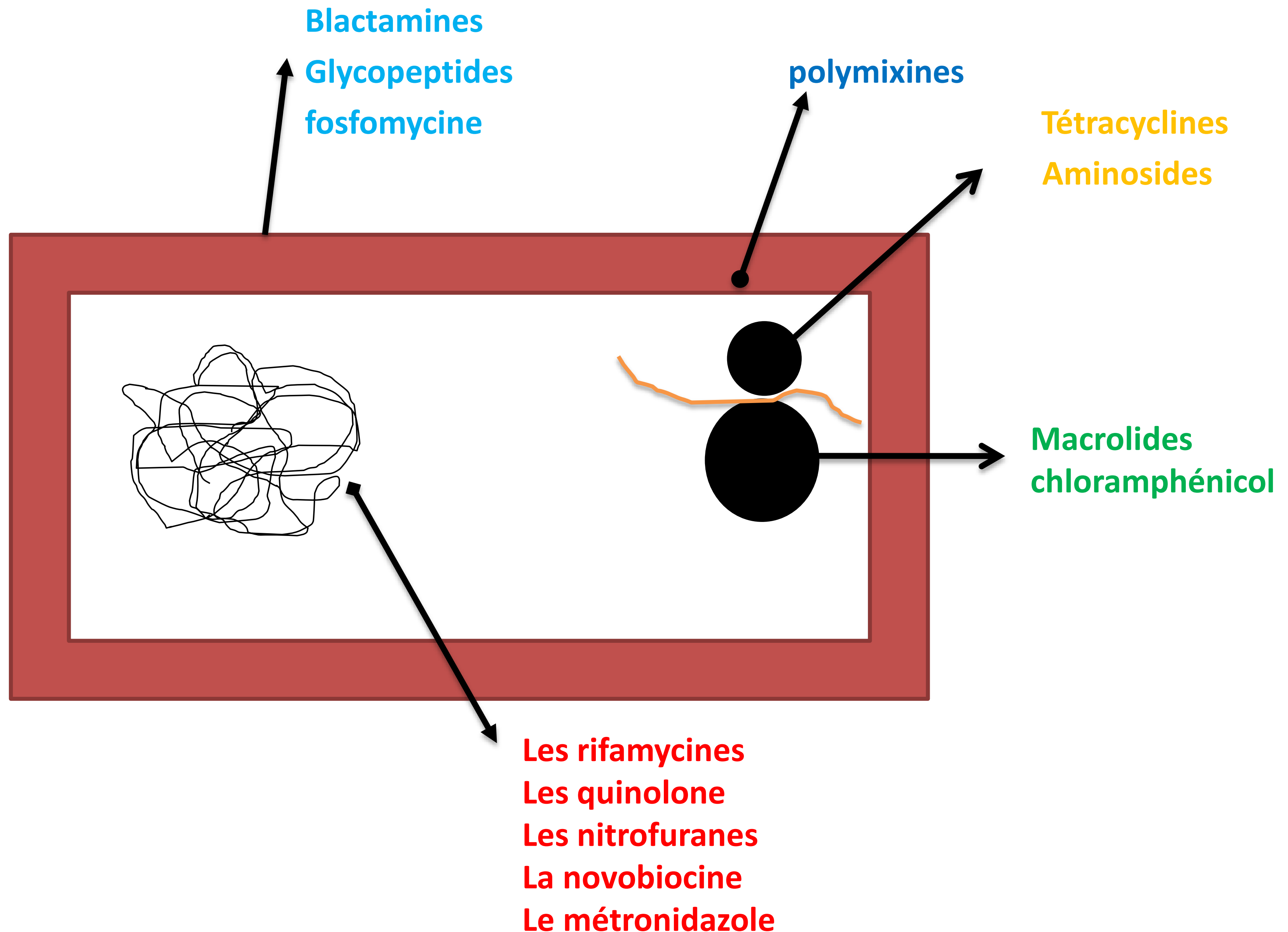
inhibition de la synthèse des acides nucléiques :

- **Les rifamycines** bloquent la transcription de l'ADN en ARNm par inhibition de l'ARN polymerase
- **Les quinolones** se fixent sur le complexe (ADN-ADNgyrase), empêchant réplication et transcription de l'ADN bactérien
- **Les nitrofuranes** agissent par perturbation de la réplication de l'ADN
- **La novobiocine** agit en inhibant la réplication de l'ADN
- **Le métronidazole** : inhibe la synthèse des acides nucléiques ; ses radicaux libérés (après oxydoréduction) oxydent l'ADN et causent des cassures

mécanisme d’inhibition compétitive

Ce mécanisme est propre aux **sulfamides**, du fait de l’analogie structurale importante entre les sulfamides et l’acide para-amino-benzoïque indispensable à la synthèse des bases puriques et pyrimidiques, le noyau actif des sulfamides est absorbé à la place de l’acide para-amino-benzoïque.

C’est une erreur métabolique fatale au germe.


Blactamines
Glycopeptides
fosfomycine
polymixines
Tétracyclines
Aminosides
Macrolides
chloramphénicol
Les rifamycines
Les quinolone
Les nitrofuranes
La novobiocine
Le métronidazole

Bactéricidie et bactériostase

C'est l'effet de l'antibiotique sur la bactérie

la bactéricidie

où il y a destruction des bactéries par l'antibiotique avec une mort accélérée, l'antibiotique est dit **bactéricide** exp : **les βlactamines, les aminosides, les glycopeptides et les polymyxines.**

la bactériostase

où il n'y a pas de destruction des bactéries par l'antibiotique mais un ralentissement de leur croissance, l'antibiotique est dit **bactériostatique** exp : **macrolides, tétracyclines et phénicolés**.

Les antituberculeux

- **Anti BK majeurs: de 1ère intention:**

Izoniazide - Rifampicine – Pyrazynamide – Streptomycine – Ethambutol

Sont bactéricides sauf Ethambutol

- **Anti BK mineurs: de 2ème intention:**

Ethionamide – Kanamycine – Ofloxacine – Cycloserine

➢ **TRT en association et de longue durée (schémas bien codifiés / cas)**